

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Juli 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/072413 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/4545 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/013964

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. Dezember 2005 (23.12.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 063 753.9

29. Dezember 2004 (29.12.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Strasse 6, 88447 Warthausen (DE). **MUELLER, Stephan, Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **ZAMPONI, Annette** [DE/DE]; Mondstrasse 7, 88400 Biberach (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [DE/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE];

Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach (DE). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Sophie von La Roche Weg 10, 88400 Biberach-Mettenberg (DE). **BRICKL, Rolf-Stefan** [DE/DE]; Erlenweg 37, 88447 Warthausen (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF SELECTED CGRP ANTAGONISTS IN COMBINATION WITH OTHER ANTIMIGRAINE MEDICAL SUBSTANCES FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG AUSGEWÄHLTER CGRP-ANTAGONISTEN IN KOMBINATION MIT ANDEREN ARZNEISTOFFEN GEGEN MIGRÄNE FÜR DIE BEHANDLUNG VON MIGRÄNE

(57) Abstract: The invention relates to a method for treating or preventing headaches, migraine, or cluster headache. Said method comprises jointly administering a therapeutically effective amount of a selected CGRP antagonist (A), a physiologically acceptable salt thereof or a hydrate of said salt, and a therapeutically effective amount of a second or third active antimigraine medical substance (B), particularly sumatriptan, zolmitriptan, or dihydroergotamine or a physiologically acceptable salt thereof. Also disclosed are the corresponding pharmaceutical compositions and the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache, wobei das Verfahren die gemeinsame Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eine physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes und einer therapeutisch wirksamen Menge eines zweiten oder dritten aktiven Arzneistoffs gegen Migräne (B), insbesondere Sumatriptan, Zolmitriptan oder Dihydroergotamin oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, umfasst, sowie die entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzungen und deren Herstellung.

WO 2006/072413 A1

## **Verwendung ausgewählter CGRP-Antagonisten in Kombination mit anderen Arzneistoffen gegen Migräne für die Behandlung von Migräne**

### **Hintergrund der Erfindung**

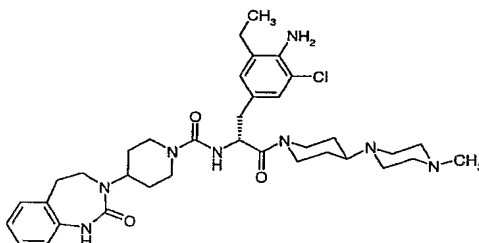
5 Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Störungen und beinhaltet periodische Anfälle von Kopfschmerzen und Übelkeit sowie eine Vielzahl weiterer Symptome. Obwohl erhebliche Fortschritte gemacht worden sind, wird die Pathophysiologie von Migräne weiterhin nicht verstanden. Mehrere Beobachtungen deuten jedoch auf eine Beteiligung des Calcitonin-Gen-bezogenen Peptids (CGRP) hin. Migränekopfschmerzen  
10 zen beinhalten die Aktivierung des trigeminalen Systems und die Erweiterung von kranialen Gefäßen. CGRP ist an Neuronen in trigeminalen Ganglia lokalisiert, und CGRP-Spiegel sind während eines Migräneanfalls erhöht, was vermutlich die beobachtete Vasodilation bewirkt. Dementsprechend ist denkbar, dass die Inhibition der von CGRP hervorgerufenen Erweiterung der kranialen Gefäße möglicherweise  
15 eine neue Behandlung von Migränekopfschmerzen erlaubt.

Breite Verwendung findende Arzneistoffe gegen Migräne sind sogenannte "Triptane", z.B. Sumatriptan und Zolmitriptan. Diese Verbindungen rufen ihre Wirkungen gegen Migräne aufgrund ihrer vasokonstriktiven Eigenschaften und vermutlich ihrer  
20 Inhibition der Freisetzung des Neuropeptids Calcitonin-Gen-bezogenes Peptid (CGRP) hervor (Ferrari, M. D., Saxena, P. R. (1995), 5-HT<sub>1</sub> receptors in migraine pathophysiology and treatment, Eur. J. Neurology, 2, 5-21; Johnson, K. W., Phebus, L. A., Cohen, M. L. (1998), Serotonin in migraine: Theiroes, animal models and emerging therapies, Progress in Drug Research, Bd. 51, 220-244), wobei man  
25 annimmt, dass dessen Spiegel während eines Migräneanfalls erhöht sind (Edvinsson, L., Goadsby, P. J. (1994), Neuropeptides in migraine and cluster headache, Cephalgia, 14(5), 320-327). Ein völlig neuer Ansatz zur Behandlung von Migräne ist die Verwendung von CGRP-Antagonisten (Doods, H., Hallermayer, G., Wu, D., Entzeroth, M., Rudolf, K., Engel, W., Eberlein, W. (2000), Pharmacological profile  
30 of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist, Br. J. Pharmacol., 129, 420-423).

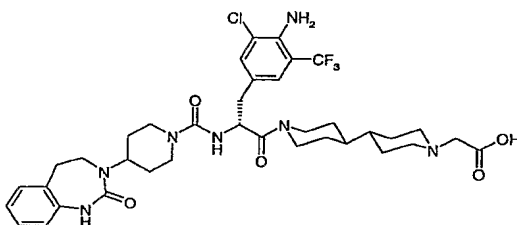
### Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

Überraschenderweise ist festgestellt worden, dass in einem Modell, von dem angenommen wird, dass es die Antimigränwirkungen von Arzneistoffen vorhersagt, die Kombination von zwei oder drei Arzneistoffen mit völlig verschiedener Wirkungsweise, nämlich einem CGRP-Antagonisten (A), der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

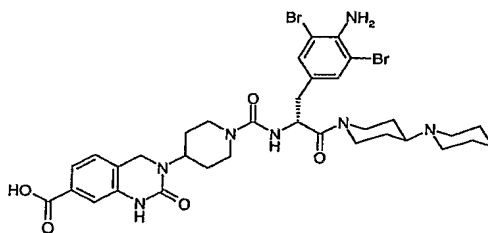
- (1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,



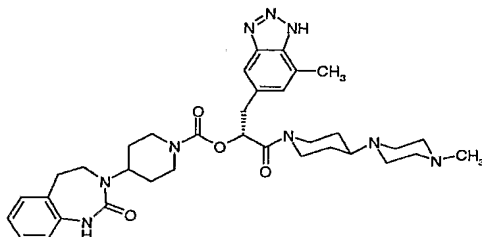
- (2) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäure,



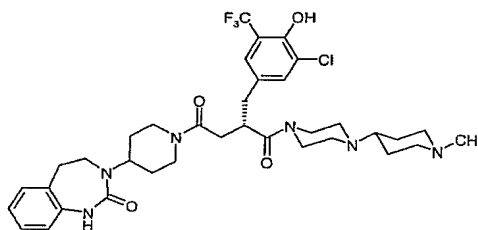
- (3) 3-{1-[(*R*)-1-(4-Amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidin-4-yl}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-7-carbonsäure,



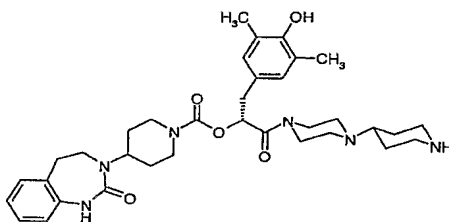
- (4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benztriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



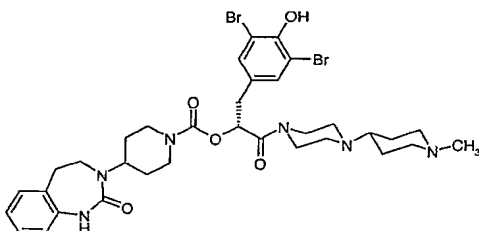
- (5) (*S*)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



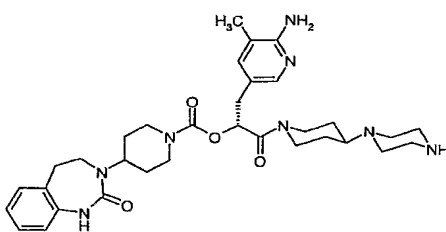
- (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,



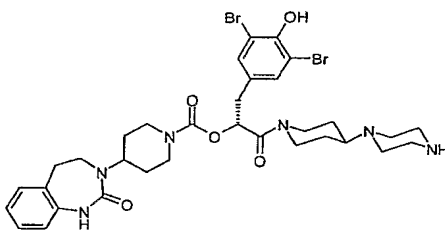
- (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



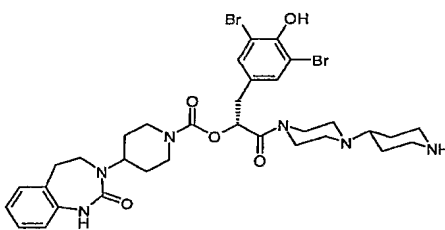
- (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl)-ethylester,



- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl)-ethylester,

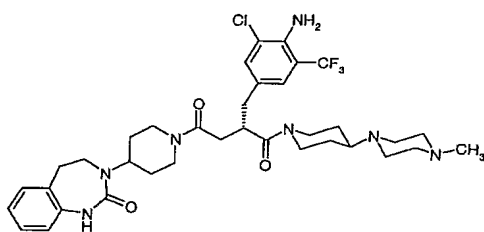


- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

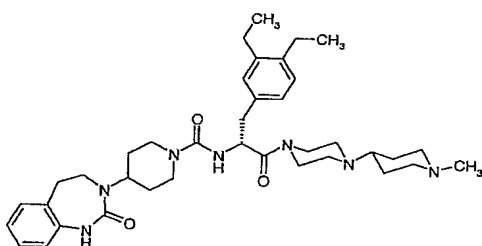


- (11) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-

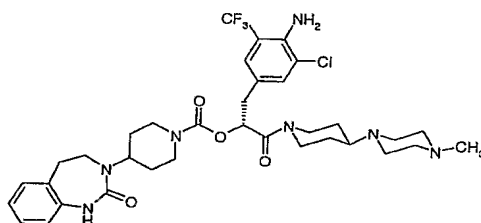
3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



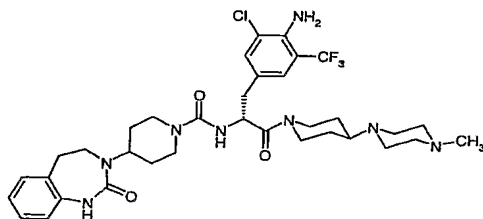
- (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-((*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,



- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-((*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

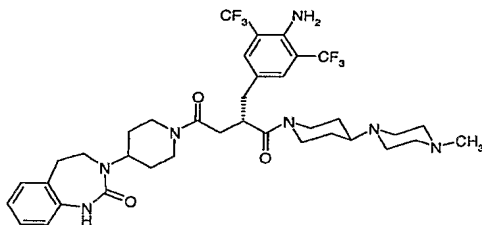


- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,

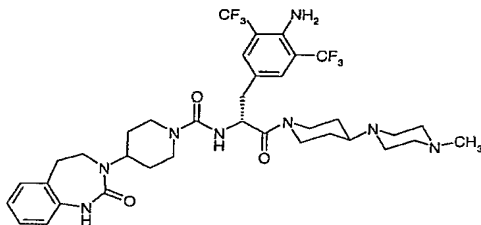


- (15) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-

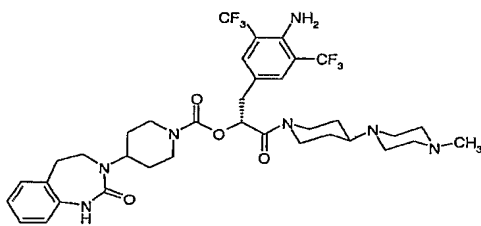
yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



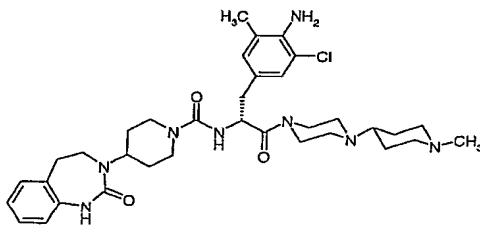
- (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-{(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,



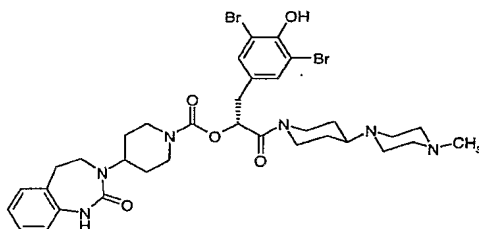
- (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



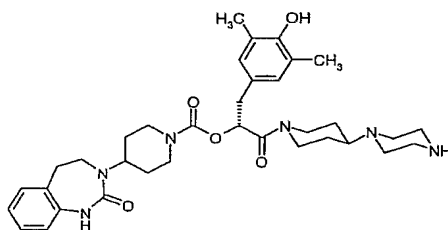
- (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbon-säure-{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,



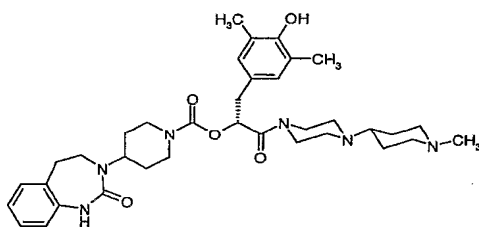
- (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



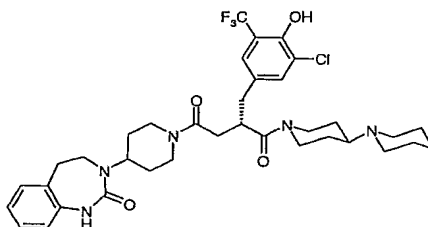
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,



- (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,



- (22) (*S*)-1,1',4'-Bipiperidiny-1'-yl-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,



deren physiologisch verträglichen Salzen und den Hydraten der Salze und einem 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten oder einem Ergot-Alkaloid (B) zu einer besseren Wirkung im Vergleich mit der Wirkung nur eines Arzneistoffs führt.

5

### Ausführliche Darstellung der Erfindung

Gemäß einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Indikationen bereit, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Kopfschmerzen, Migräne und Cluster headache besteht, wobei das

10 Verfahren die gemeinsame Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines der erfindungsgemäß ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes und einer therapeutisch wirksamen Menge eines zweiten oder dritten aktiven Arzneistoffs gegen Migräne (B) an eine Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, umfasst.

15 Die Kombination mit zwei anderen aktiven Arzneistoffen ist z.B. dann sinnvoll, wenn ein CGRP-Antagonist (A) in Kombination mit einem Arzneistoff (B) synergistisch gegen Schmerz wirkt, zusätzlich aber auch eine antiemetische Wirkung erwünscht ist.

20 Der Arzneistoff (B) kann aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Angiotensin-II-Antagonisten,  $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, AMPA-Antagonisten, Antidepressiva, Antiemetika, Antikonvulsiva, Antimuscarinika,  $\beta$ -Blockern, Calciumantagonisten, Corticosteroiden, Ergot-Alkaloiden, Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten, schwachen Analgetika, Neurokinin-Antagonisten,

25 Neuroleptika, nicht-steroidalen Antiphlogistika, NO-Synthase-Hemmern, Prokinetika und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern besteht.

Ein nicht-steroidales Antiphlogistikum kann aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Acclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Acetaminophen (Paracetamol), Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, 5 Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Tenoxicam, Zomepirac und deren physiologisch verträglichen Salzen, aus Meloxicam und anderen selektiven COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib, sowie aus Substanzen, die frühere oder spätere Schritte in der Prostaglandin-Synthese inhibieren, oder Prostaglandinrezeptor-Antagonisten, wie 10 beispielsweise EP2-Rezeptor-Antagonisten und IP-Rezeptor-Antagonisten besteht.

Als Angiotensin-II-Antagonisten können diejenigen Beispiele verwendet werden, die in der EP-A-253310, EP-A-323841, EP-A-324377, EP-A-420237, EP-A-43983, EP-A-459136, EP-A-475206, EP-A-502314, EP-A-504888, EP-A-514198, WO 91/14679, 15 WO 93/20816, US 4,355,040 und US 4,880,804 beschrieben sind, oder die physiologisch verträglichen Salze davon. Bevorzugte Angiotensin II-Antagonisten sind Sartane, wie Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Tasosartan, Telmisartan oder Valsartan.

20 Als 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten können z.B. Almotriptan, Avitriptan, Donitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan oder Zolmitriptan oder die physiologisch verträglichen Salze davon verwendet werden.

Geeignete Ergot-Alkaloide sind z.B. Ergotamin und Dihydroergotamin; und 25

als Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer können Citalopram, Duloxetine, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamin, Paroxetine, Sertralin, Trazodon oder die physiologisch verträglichen Salze davon verwendet werden.

30 Zusätzliche aktive Substanzen, die für die vorstehend genannten Kombinationen als Arzneistoffkomponente (B) in Betracht gezogen werden können, umfassen z.B. Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Pregabalin,

Topiramat, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Micardis, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitryptilin, Imipramine, Venlafaxine, Lidocain oder Diltiazem.

5

Als eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Arzneistoff (B) aus der Gruppe ausgewählt, die aus Ergot-Alkaloiden, und 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten besteht, wobei besonders bevorzugt Dihydroergotamin, Sumatriptan und Zolmitriptan sind und am meisten bevorzugt Sumatriptan oder die physiologisch verträglichen Salze davon sind.

10

Als eine weiter bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Arzneistoff (B) aus der Gruppe ausgewählt, die aus nicht-steroidalen Antiphlogistika besteht, wobei besonders bevorzugt Meloxicam oder dessen physiologisch verträgliche Salze sind.

15

Als eine noch weiter bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Arzneistoff (B) aus der Gruppe ausgewählt, die aus Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern besteht, wobei besonders bevorzugt Duloxetine oder dessen physiologisch verträgliche Salze sind.

20

Die Dosierung für den kombinierten Migränearzneistoff (B) ist ungefähr 1/50 der niedrigsten normalerweise empfohlenen Dosis bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosis, und zwar auf oralem, nasalem, inhalativem, subkutanem oder intravenösem Weg. Als die normalerweise empfohlene Dosis für den kombinierten Migränearzneistoff (B) ist die Dosis zu verstehen, die in Rote Liste Win<sup>R</sup> 2001/I, Editio Cantor Verlag Aulendorf, beschrieben ist.

25

Erfindungsgemäß können die ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), ein physiologisch verträgliches Salz davon oder ein Hydrat des Salzes auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden, auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.1 bis 20 mg/kg Körpergewicht oder auf nasalem oder inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.1

30

bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich, und zwar in Kombination mit

5 Sumatriptan oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.03 bis 1.43 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich oder

10 auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.002 bis 0.09 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf rektalem Weg in einer Dosierung von 0.007 bis 0.36 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

15 auf nasalem Weg in einer Dosierung von 0.006 bis 0.29 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht werden kann, oder in Kombination mit

20 Zolmitriptan oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.0007 bis 0.036 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht werden kann, oder

in Kombination mit Dihydroergotamin oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.001 bis 0.07 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht werden kann, oder

25 in Kombination mit Meloxicam oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, das auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.004 bis 0.21 mg/kg Körpergewicht einmal täglich verabreicht werden kann oder

30 in Kombination mit Duloxetine oder einem physiologisch verträglichen Salz davon, der auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.03 bis 1.43 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich oder

auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.002 bis 0.09 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf rektalem Weg in einer Dosierung von 0.007 bis 0.36 mg/kg Körpergewicht einmal  
5 oder zweimal täglich oder

auf nasalem Weg in einer Dosierung von 0.006 bis 0.29 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht werden kann.

10 Die vorliegende Erfindung stellt gemäß einem zweiten Aspekt eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache, die eine therapeutisch wirksame Menge eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes und einen Arzneistoff gegen Migräne (B), der aus der Gruppe  
15 ausgewählt ist, die aus Sumatriptan, Zolmitriptan und Dihydroergotamin oder einem physiologisch verträglichen Salz davon besteht, als kombinierte Zubereitung für die gleichzeitige oder zeitlich aufeinanderfolgende Verabreichung bereit.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann eine einzelne  
20 Dosierungseinheit von 0.1 bis 1500 mg, vorzugsweise 0.3 bis 1000 mg, besonders bevorzugt 5 bis 750 mg, eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), einer äquivalenten Menge eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes und

25 eine einzelne Dosierungseinheit von 1 bis 100 mg Sumatriptan oder

eine einzelne Dosierungseinheit von 0.1 bis 2.5 mg Zolmitriptan oder

eine einzelne Dosierungseinheit von 0.1 bis 5 mg Dihydroergotamin oder

30

eine einzelne Dosierungseinheit von 7.5 bis 15 mg Meloxicam oder

eine einzelne Dosierungseinheit von 0.1 bis 150 mg, vorzugsweise 0.2 bis 100 mg, beispielsweise 10 bis 100 mg, besonders bevorzugt 10 bis 80 mg, insbesondere 40 bis 80 mg, Duloxetine enthalten.

- 5 Alle Dosen oder Dosierungseinheiten eines physiologisch verträglichen Salzes einer der vorstehend genannten aktiven Verbindungen sind als Dosis oder Dosierung der aktiven Verbindung selbst zu verstehen.

10 Ferner kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ein Kit von Teilen für die Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache sein, wobei das Kit umfasst:

- (a) eine erste Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes und ein oder mehrere physiologisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Trägerstoffe; und
- 15
- (b) eine zweite Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Sumatriptan, Zolmitriptan oder Dihydroergotamin oder ein physiologisch verträgliches Salz davon und einen oder mehrere physiologisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Trägerstoffe.
- 20

Ein bevorzugtes Kit von Teilen umfasst Sumatriptan in der zweiten Umschließung.

25

Ein dritter Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes in Kombination mit einem zweiten oder dritten aktiven Arzneistoff gegen Migräne (B) für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache. Arzneistoff (B) und bevorzugte Ausführungsformen davon sowie pharmazeutische Zusammensetzungen sind vorstehend unter dem ersten und zweiten Aspekt der Erfindung genannt. Am stärksten bevorzugt im

30

Hinblick auf alle Aspekte der Erfindung ist die Kombination eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), einem physiologisch verträglichen Salz davon oder eines Hydrats des Salzes mit Sumatriptan oder von physiologisch verträglichen Salzen davon.

5

Mehrere der vorstehend genannten Arzneistoff (B)-Komponenten sind bereits auf dem Markt; z.B. wird Sumatriptan unter der Marke Imigran<sup>®</sup> vertrieben, Zolmitriptan wird unter der Marke Ascotop<sup>®</sup> vertrieben, Meloxicam wird unter der Marke Mobec<sup>®</sup> und Dihydroergotamin und die physiologisch verträglichen Salze davon unter der

10

Marke Agit<sup>®</sup> vertrieben.

Die ausgewählten CGRP-Antagonisten (A) können in Kombination mit einem zweiten oder dritten weiteren aktiven Arzneistoff gegen Migräne (B1 und B2) z.B. unter Verwendung einer der folgenden pharmazeutischen Formulierungen verabreicht

15

werden.

Um optimale Dosierungen und Compliance zu erreichen, werden die erfindungsgemäßen Zweier- oder Dreierkombinationen als fixe Kombinationen in verschiedenen Darreichungsformen wie in den folgenden Absätzen beschrieben verabreicht. Da

20

bei Migräne rascher Wirkungseintritt vorteilhaft ist, wurden die oralen Formen auf rasche Wirkstofffreigabe optimiert. Falls bei ein oder mehreren Komponenten zusätzlich aber auch eine lang anhaltende Wirkung gewünscht wird (z.B. bei einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Antiemetika, die teilweise drei- bis viermal täglich verabreicht werden müssen) um eine mehrfache Anwendung täglich zu vermeiden, können ein oder mehrere Komponenten aber auch retardiert werden.

25

Dies kann in Form langsam freigebender Matrixtabletten oder – vorzugsweise - um die intra- und interindividuelle Variabilität zu vermindern, in multipartikulären Systemen wie Pellets oder Extrudaten erfolgen.

30 Bevorzugte Darreichungsformen sind:

Kapseln für die Pulverinhalation, enthaltend 0.1 bis 50 mg, vorzugsweise 0.3 bis 30 mg, (A) und variierende Mengen anderer Arzneistoffe gegen Migräne (B);

Nasenspray, enthaltend 2 bis 50 mg, vorzugsweise 5 bis 40 mg, (A) und entsprechend variierende Mengen anderer Arzneistoffe gegen Migräne (B);

- 5 Tabletten, enthaltend 10 bis 600 mg, vorzugsweise 30 bis 400 mg, (A) und entsprechend variierende Mengen anderer Arzneistoffe gegen Migräne (B);

Pellets für Kapseln, enthaltend variierende Gewichtsteile (A) und entsprechend variierende Mengen anderer Arzneistoffe gegen Migräne (B);

10

Extrudate für Kapseln oder Tabletten, enthaltend variierende Gewichtsteile (A) und entsprechend variierende Mengen anderer Arzneistoffe gegen Migräne (B);

- 15 Suppositorien, enthaltend 10 bis 600 mg, vorzugsweise 30 bis 400 mg, (A) und entsprechend variierende Mengen anderer Arzneistoffe gegen Migräne (B);

Injektionslösungen, enthaltend 0.2 bis 30 mg, vorzugsweise 0.5 bis 15 mg, (A) und entsprechend variierende Mengen anderer Arzneistoffe gegen Migräne (B).

- 20 Die folgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Zubereitungen, die als aktive Substanz einen ausgewählten CGRP-Antagonisten (A) in Kombination mit einem oder zwei weiteren aktiven Arzneistoffen gegen Migräne (B). Vorangestellt ist zunächst eine Tabelle, in der den Arzneistoffkomponenten Nummern zugewiesen werden, die in folgenden Beispieltabellen zur Identifikation der Wirkstoffe dienen.

**Arzneistoffkomponenten**

<b>Substanz Nr.</b>	<b>Substanz A, B</b>
1	CGRP-Antagonist (1) oder dessen Hydrochlorid-Pentahydrat [1a]
2	CGRP-Antagonist (2) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [2a]
3	CGRP-Antagonist (3) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [3a]
4	CGRP-Antagonist (4) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [4a]
5	CGRP-Antagonist (5) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [5a]
6	CGRP-Antagonist (6) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [6a]
7	CGRP-Antagonist (7) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [7a]
8	CGRP-Antagonist (8) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [8a]
9	CGRP-Antagonist (9) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [9a]
10	CGRP-Antagonist (10) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [10a]
11	CGRP-Antagonist (11) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [11a]
12	CGRP-Antagonist (12) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [12a]
13	CGRP-Antagonist (13) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [13a]
14	CGRP-Antagonist (14) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [14a]
15	CGRP-Antagonist (15) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [15a]
16	CGRP-Antagonist (16) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [16a]
17	CGRP-Antagonist (17) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [17a]
18	CGRP-Antagonist (18) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [18a]
19	CGRP-Antagonist (19) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [19a]
20	CGRP-Antagonist (20) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [20a]
21	CGRP-Antagonist (21) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [21a]
22	CGRP-Antagonist (22) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon [22a]
23	Sumatriptan
23a	Sumatriptanhydrogensuccinat

<b>Substanz Nr.</b>	<b>Substanz A, B</b>
24	Almotriptan
24a	Almotriptan[(RS)-hydrosuccinat]
25	Eletriptan
25a	Eletriptanhydrobromid
26	Frovatriptan
26a	Frovatriptansuccinat
27	Naratriptan
27a	Naratriptanhydrochlorid
28	Rizatriptan
28a	Rizatriptanbenzoat
29	Zolmitriptan
30	Propranolol-HCl
31	Aceclophenac
32	Acemetacin
33	Azathioprin
34	Diclofenac-Natrium
35	Celecoxib
36	Diflunisal
37	Fenoprofen-Calcium
38	Flurbiprofen
39	Ibuprofen
40	Indometacin
41	Ketoprofen
42	Leflunomid
43	Lornoxicam
44	Mefenaminsäure
45	Meloxicam
46	Naproxen
47	Phenylbutazon
48	Piroxicam
49	Sulfasalazin
50	Irbesartan
51	Valsartan
52	Eprosartan
52a	Eprosartanmesilat
53	Losartan-Kalium
54	Olmesartanmedoxomil
55	Telmisartan
56	Candesartancilexetil
57	Metoclopramid
57a	Metoclopramid-HCl 1H <sub>2</sub> O
58	Domperidon
58a	Domperidonmaleat
59	Diphenhydramin
60	Chlorpromazin
60a	Chlorpromazin-HCl
61	Dexamethason
62	Flunarizin
62a	Flunarizinhydrochlorid
63	Dextroproxyphen

<b>Substanz Nr.</b>	<b>Substanz A, B</b>
64	Nadolol
65	Atenolol
66	Clonidin
67	Indoramin-HCl
68	Carbamazepin
69	Phenytoin
70	Promethazin-HCl
71	Duloxetine

**Beispiel 1a****Tabletten enthaltend 100 mg CGRP-Antagonist und 50 mg Sumatriptan**

## 5 Zusammensetzung/Tablette:

CGRP-Antagonist	100 mg
Sumatriptan	
hydrogensuccinat	70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)
Lactose	375 mg
10 Magnesiumstearat	3.0 mg
Povidon	8.5 mg
Crospovidon	14.4 mg
Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

15 **Herstellung:**

CGRP-Antagonist, Sumatriptanhydrogensuccinat und Lactose (fein) werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend granuliert man die Mischung mit einer wässrigen Povidon-Lösung; Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Crospovidon gemischt und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

25

**Beispiel 1b****Tabletten enthaltend 10 mg CGRP-Antagonist und 50 mg Sumatriptan**

## 30 Zusammensetzung/Tablette:

CGRP-Antagonist	10 mg Sumatriptanhydrogensuccinat
	70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)
Lactose	475 mg

Magnesiumstearat	3.0 mg
Povidon	8.5 mg
Crospovidon	14.4 mg
Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

5

Herstellung:

CGRP-Antagonist, Sumatriptanhydrogensuccinat und Lactose (fein) werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend granuliert man die Mischung mit einer wässrigen Povidon-Lösung; Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Crospovidon gemischt und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

15

Beispiel 1cTabletten enthaltend 600 mg CGRP-Antagonist und 50 mg Sumatriptan

20

## Zusammensetzung/Tablette:

CGRP-Antagonist	600 mg
Sumatriptanhydrogensuccinat	70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)
Lactose	75 mg
Magnesiumstearat	6 mg
Povidon	17 mg
Crospovidon	28.8 mg
Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

25

30 Herstellung:

CGRP-Antagonist, Sumatriptanhydrogensuccinat und Lactose (fein) werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend granuliert man die Mischung mit einer wässrigen Povidon-Lösung; Das Granulat wird mit einem

Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Crospovidon gemischt und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst. Das Gewicht der Tablette beträgt 911 mg.

### **Beispiel 1d**

#### **10 Tabletten enthaltend 100 mg CGRP-Antagonist, 50 mg Sumatriptan und 10 mg Domperidon**

##### **Zusammensetzung/Tablette:**

	CGRP-Antagonist	100 mg
15	Sumatriptanhydrogensuccinat	70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)
	Domperidonmaleat	12.7 mg (entspricht 10 mg Domperidon)
	Lactose	403 mg
	Magnesiumstearat	3.1 mg
	Povidon	9.1 mg
20	Crospovidon	15.3 mg
	Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

##### **Herstellung:**

CGRP-Antagonist, Sumatriptanhydrogensuccinat, Domperidonmaleat und Lactose (fein) werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt. Anschließend granuliert man die Mischung mit einer wässrigen Povidon-Lösung. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Crospovidon gemischt und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

Diese Herstellungsverfahren sind die Grundlage weiterer Kombinationsbeispiele, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

In diesen Beispielen wurde 10 bis 600 mg CGRP-Antagonist (A) entweder in aktiver Form oder in Form eines physiologisch verträglichen Salzes in Kombination mit einer in der Tabelle aufgelisteten Menge eines zusätzlichen aktiven Wirkstoffes (B) oder eines dessen physiologisch verträglichen Salze verwendet.

**Tabelle zu Beispiel 1a-d**

Bsp.	Subst. A Nr.	mg	Subst. B1 Nr.	mg	Subst. B2 Nr.	mg	mg Lactose	mg Povidon	mg Crospovidon	mg Mg- stearat	Ø [mm]
1.1	13	180	38	70			500.0	11.3	19.0	3.9	12
1.2	6a	290	28	70	45	25	570.0	14.3	24.2	5.0	13
1.3	21a	100	24	14.5			229.1	5.2	8.7	1.8	10
1.4	2	50	54	2.5			105.0	2.4	4.0	0.8	10
1.5	6	360	44	2.5	58	60	495.0	13.8	23.3	4.8	12
1.6	3	40	28	40			160.0	3.6	6.1	1.2	11
1.7	17	150	66	100			500.0	11.3	19.0	3.9	13
1.8	3a	170	30	15			370.0	8.3	14.1	2.9	10
1.9	14	330	23	15	54	200	400.0	14.2	24.0	4.9	13
1.10	5	600	48	5.9			300.0	13.6	23.0	4.7	10
1.11	1	10	26	75			170.0	3.8	6.5	1.3	12
1.12	16	360	39	12.5			465.0	12.6	21.3	4.4	10
1.13	3	160	41	40			400.0	9.0	15.2	3.1	11
1.14	4a	170	61	40	28	25	470.0	10.6	17.9	3.7	12
1.15	3	370	43a	10.5			361.0	11.1	18.8	3.9	10
1.16	22	310	64a	12.7			485.0	12.1	20.5	4.2	10
1.17	1a	270	44a	12.7	23	2.3	570.0	12.8	21.7	4.4	10
1.18	5	230	46a	25			510.0	11.5	19.4	4.0	11
1.19	15a	60	70	60			240.0	5.4	9.1	1.9	12
1.20	4	380	52	0.15			495.0	13.1	22.2	4.6	10
1.21	12a	60	53	27.6			175.2	3.9	6.7	1.4	11
1.22	5	330	56	60			500.0	13.4	22.6	4.6	12
1.23	7	300	57	25			300.0	9.4	15.9	3.3	11
1.24	17a	160	58	60			440.0	9.9	16.7	3.4	12
1.25	4	150	58	60	30	15	450.0	10.1	17.1	3.5	12

**Beispiel 2a**

Tabletten enthaltend 100 mg CGRP-Antagonist und 50 mg Sumatriptan

Zusammensetzung:

	CGRP-Antagonist	100 mg
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)
	Lactose	284 mg
	mikrokristalline Cellulose	89.5 mg
5	Magnesiumstearat	7.2 mg
	Croscarmellose	7.3 mg
	Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

**Herstellung:**

- 10 CGRP-Antagonist, Sumatriptanhydrogensuccinat, Lactose (fein) und mikrokristalline Cellulose werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend wird die Mischung mit Wasser granuliert. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit
- 15 Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Croscarmellose und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat gemischt. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

**Beispiel 2b****Tabletten enthaltend 10 mg CGRP-Antagonist und 50 mg Sumatriptan****Zusammensetzung:**

25	CGRP-Antagonist	10 mg
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)
	Lactose	274 mg
	mikrokristalline Cellulose	109.5 mg
	Magnesiumstearat	7.2 mg
30	Croscarmellose	7.3 mg
	Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

Herstellung:

CGRP-Antagonist, Sumatriptanhydrogensuccinat, Lactose (fein) und mikrokristalline Cellulose werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend wird die Mischung mit Wasser granuliert. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Croscarmellose und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat gemischt. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

Beispiel 2cTabletten enthaltend 400 mg CGRP-Antagonist und 50 mg Sumatriptan

15

## Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	400 mg
Sumatriptanhydrogensuccinat	70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)
Lactose	194 mg
20 mikrokristalline Cellulose	89.5 mg
Magnesiumstearat	7.2 mg
Croscarmellose	7.3 mg
Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

25

Herstellung:

CGRP-Antagonist, Sumatriptanhydrogensuccinat, Lactose (fein) und mikrokristalline Cellulose werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; anschließend wird die Mischung mit Wasser granuliert. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Im Anschluss wird das Granulat in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Croscarmellose und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat gemischt.

Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

### **Beispiel 2d**

5

Tabletten enthaltend 100 mg CGRP-Antagonist, 50 mg Sumatriptan und 10 mg Domperidonmaleat

Zusammensetzung:

10	CGRP-Antagonist	100 mg
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)
	Domperidonmaleat	12.7 mg (entspricht 10 mg Domperidon)
	Lactose	303 mg
	mikrokristalline Cellulose	112 mg
15	Magnesiumstearat	9.3 mg
	Croscarmellose	9.4 mg
	Flüchtiger Bestandteil: Wasser	

### **Herstellung:**

20 CGRP-Antagonist, Sumatriptanhydrogensuccinat, Domperidonmaleat, Lactose (fein) und mikrokristalline Cellulose werden in einem geeigneten Mischer (z.B. Diosna P2) homogen gemischt; und anschließend die Mischung mit Wasser granuliert. Das Granulat wird mit einem Kressner-Sieb mit 1.6 mm gesiebt und 2 Stunden bei 40 °C getrocknet. Das trockene Granulat wird in einer geeigneten Mühle, z.B. einer Comill  
 25 bei 3000 U/Min mit Maschenweite 1.1 mm gesiebt. Daraufhin wird das Granulat 5 Minuten mit Croscarmellose, und anschließend noch 1 Minute mit Magnesiumstearat gemischt. Die so erhaltene Mischung wird in einer Tablettenpresse zu Tabletten mit einem geeigneten Durchmesser gepresst.

0 Diese Herstellungsverfahren sind die Grundlage weiterer Kombinationsbeispiele, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind. In diesen Beispielen wurde 10 bis 600 mg CGRP-Antagonist entweder in aktiver Form oder in Form eines physiologisch verträglichen Salzes in Kombination mit einer in der Tabelle aufgelisteten Menge

eines zusätzlichen aktiven Wirkstoffes oder dessen physiologisch verträglichen Salzes verwendet.

**Tabelle zu Beispiel 2a-d**

5

Bsp.	A Nr.	mg	B1 Nr.	mg	B2 Nr.	mg	mg Lactose	mg mikrokrist. Cellulose	mg Mg-stearat	mg Cros-carmellose	Ø [mm]
2.1	5	210	28	50			420.0	140.0	12.6	12.8	11
2.2	4a	190	40	20			321.3	107.1	9.6	9.8	11
2.3	6	160	60	20	25	25	313.8	104.6	9.4	9.6	7
2.4	6a	80	51	2.5			123.8	41.3	3.7	3.8	9
2.5	6	60	27	60			180.0	60.0	5.4	5.5	11
2.6	3	330	29	50			570.0	190.0	17.1	17.4	11
2.7	2a	30	29	50	44a	10	139.1	46.4	4.2	4.2	7
2.8	2	600	30	7.5			341.3	113.8	10.2	10.4	9
2.9	4	70	37	80			225.0	75.0	6.8	6.9	12
2.10	2	40	40	10			75.0	25.0	2.3	2.3	9
2.11	1	20	41	20			60.0	20.0	1.8	1.8	10
2.12	5a	290	41	20	62	2.5	469.2	156.4	14.1	14.3	6
2.13	6	270	44	10			424.1	141.4	12.7	12.9	10
2.14	1	230	45a	25			382.5	127.5	11.5	11.6	10
2.15	1a	30	45a	25	23	5	93.5	31.2	2.8	2.8	6
2.16	5	10	51	50			90.0	30.0	2.7	2.7	11
2.17	7	260	54	200			690.0	230.0	20.7	21.0	13
2.18	3	390	57	22			622.5	207.5	18.7	19.0	10
2.19	7	400	57	22	27	10	652.5	217.5	19.6	19.9	6
2.20	6	60	58	60	27	10	195.0	65.0	5.9	5.9	7

**Beispiel 3a**

wässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 20% CGRP-Antagonist und 10% Sumatriptan

10

Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist 20 mg

Sumatriptan 10 mg

15 Mannitol 5 mg

Wasser ad 0.1 ml

Durchführung:

Die beiden Wirkstoffe werden in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst bzw. suspendiert. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

5

**Beispiel 3b**

wässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 2% CGRP-Antagonist und 10% Sumatriptan

10

## Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	2 mg
Sumatriptan	10 mg
Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

15

Durchführung:

Die beiden Wirkstoffe werden in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst bzw. suspendiert. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

20

**Beispiel 3c**

wässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 40% CGRP-Antagonist und 10% Sumatriptan

25

## Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	40 mg
Sumatriptan	10 mg
Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

30

Durchführung:

Die beiden Wirkstoffe werden in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst bzw. suspendiert. Das Isotonans Mannitol wird zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

5

Beispiel 3d

wässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 20% CGRP-Antagonist, 2% Rizatriptan und 1.5% Labrasol

10

## Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	20 mg
Rizatriptan	2 mg
Labrasol	1.5 mg
15 Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

Durchführung:

Die beiden Wirkstoffe werden in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst bzw. suspendiert. Das Isotonans Mannitol und Labrasol werden zugegeben und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

20

Beispiel 3e

wässrige Lösung zur intranasalen Anwendung enthaltend 50% CGRP-Antagonist, 2% Rizatriptan und 1.5% Labrasol

25

## Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist	50 mg
30 Rizatriptan	2 mg
Labrasol	1.5 mg
Mannitol	5 mg
Wasser	ad 0.1 ml

Durchführung:

Die beiden Wirkstoffe werden in Wasser unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen gelöst bzw. suspendiert. Das Isotonans Mannitol und Labrasol werden zugegeben  
 5 und die Lösung wird mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

Diese Herstellungsverfahren sind die Grundlage weiterer Kombinationsbeispiele, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

10 In den Beispielen wurden 2 bis 50 mg CGRP-Antagonist entweder in aktiver Form oder in Form eines physiologisch verträglichen Salzes in Kombination mit einer in der Tabelle aufgelisteten Menge eines zusätzlichen aktiven Wirkstoffes oder dessen physiologisch verträglichen Salzes verwendet.

Tabelle zu Beispiel 3a-e

15

Beispiel	Substanz A Nr.	mg	Substanz B Nr.	mg	mg Mannitol	mg Labrasol
3.1	3	10	29a	3.5	5	3.00
3.2	3a	20	56a	4.8	5	3.00
3.3	3	15	31	2.5	5	1.50
3.4	4	20	45a	2.8	5	
3.5	6	45	34	5.0	5	
3.6	2	20	25	2.0	5	3.00
3.7	5a	40	37	6.0	5	1.50
3.8	4	20	28	5.0	5	1.50
3.9	2	5	27	4.0	5	
3.10	1	20	28	8.0	5	
3.11	1a	50	64	4.0	5	3.00
3.12	3	2	39	2.5	5	3.00
3.13	4	20	42	4.0	5	3.00
3.14	4a	35	44	2.0	5	3.00
3.15	2	20	70	5.0	5	1.50

Pellets

- 0 Die erfindungsgemäßen Arzneistoffkombinationen können auch in Form kleiner Partikeln wie z.B. Pellets hergestellt werden. Hierbei können beide Wirkstoffe gemeinsam auf Neutralpellets, die aus Saccharose und Stärke oder mikrokristalliner

Cellulose bestehen, aufgetragen werden, oder es werden separate Pellets für jeden Wirkstoff hergestellt. Diese werden dann in den gewünschten Dosierungen in einer Kapsel gemischt. Eine Kombination unterschiedlicher Pellets ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn die Wirkstoffe in verschiedenen Dosierungen verabreicht werden müssen um die optimale Wirkung am Patient zu erreichen: Wird Wirkstoff A in zwei, Wirkstoff B in drei Dosierungen verabreicht, so ergeben sich sechs fixe Arzneimittelkombinationen, die bei Tabletten sechs verschiedene Entwicklungen notwendig machen, bei Pellets müssen nur verschiedene Pelletmengen gemischt und in Kapseln abgefüllt werden.

Falls aufgrund pH-abhängiger Löslichkeit eines Wirkstoffs saure oder basische Hilfsstoffe die Auflösung des Wirkstoffs verbessern, können auch saure oder basische Starterkerne anstelle von Neutralpellets verwendet werden.

Falls bei Teilkomponenten eine Verlängerung der Wirkdauer angestrebt wird, können auch ein oder mehrere wirkstoffhaltige Pelletsorten mit Retardlacken überzogen werden. Hierzu können entweder pH-unabhängig freigebende Lacke wie z.B. Ethylcellulose mit Weichmachern/Porenbildnern wie Polyethylenglykol und Talkum als Schmiermittel verwendet werden oder es werden Polyacrylharze auf Basis von Copolymerisaten von Methacrylsäure und Methacrylsäureestern mit Handelsnamen Eudragit eingesetzt, die dann eine pH abhängige Freigabe aufweisen.

Die Herstellung erfolgt in folgenden Schritten:

1. Auswahl bzw. Herstellung von Starterpellets
2. Aufbau der Wirkstoffschicht

Fakultativ: Überziehen von Pellets zur Stabilitätsverbesserung oder Geschmacks-korrektur oder – falls gewünscht - zur Retardierung einer oder mehrerer Wirkstoffe

#### **Beispiel 4a**

##### **Herstellung basischer Starterkerne:**

Zusammensetzung:

Povidone K25	3 Gewichtsteile
Mikrokrist. Cellulose	20 Gewichtsteile

Meglumin

77 Gewichtsteile

- 77 Gewichtsteile Meglumin, 20 Gewichtsteile mikrokristalline Cellulose und 3 Gewichtsteile Povidone K25 werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang  
5 gemischt. Dann wird die Pulvermischung mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Wasserdosierung wird automatisch so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.  
10 Die Ausrundung der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM gerundet wird.

Trocknung der Pellets bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner.

- Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen  
15 Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in den weiteren Prozessen verwendet.

#### Beispiel 4b

20

Herstellung einer Wirkstoffauftragung mit 100 Gewichtsteilen CGRP-Antagonist und 70 mg Sumatriptan

Zusammensetzung:

- |    |                             |                   |
|----|-----------------------------|-------------------|
| 25 | Kernmaterial                | 200 Gewichtsteile |
|    | Hydroxypropylcellulose      | 38 Gewichtsteile  |
|    | Talkum                      | 20 Gewichtsteile  |
|    | CGRP-Antagonist             | 100 Gewichtsteile |
|    | Sumatriptanhydrogensuccinat | 70 Gewichtsteile  |

30

In 250 Gewichtsteilen 2-Propanol wird Hydroxypropylcellulose unter Rühren gelöst und anschließend werden in dieser Lösung die Wirkstoffe und Talkum unter Rühren dispergiert.

In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 200 Gewichtsteile Kernmaterial bei einer Zulufttemperatur von 20° bis 30° C mit der wirkstoffhaltigen Dispersion im Unterbettsprühverfahren besprüht. Die wirkstoffhaltigen Pellets werden anschließend im Umlufttrockenschrank bei 35°C über 8 Stunden nachgetrocknet.

5

Zur Entfernung von Agglomeraten werden die wirkstoffhaltigen Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.25 mm gesiebt. Die Gutfraktion (Korngröße < 1.25 mm) wird weiterverarbeitet.

Der Aufbau der Wirkstoffschicht erfolgt generell in immer gleicher Weise, wobei aber  
10 Wirkstoffart und Menge, Bindemittelart und Menge, Talkummenge und Wasser, Isopropanol bzw. Ethanolmenge variiert werden.

#### **Beispiel 4c**

#### **15 Herstellung einer Wirkstoffauftragung mit 10 Gewichtsteilen CGRP-Antagonist und 70 mg Sumatriptan**

Zusammensetzung:

	Kernmaterial	100 Gewichtsteile
20	Hydroxypropylcellulose	24 Gewichtsteile
	Talkum	12 Gewichtsteile
	CGRP-Antagonist	10 Gewichtsteile
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70 Gewichtsteile

25 In 250 Gewichtsteilen 2-Propanol wird Hydroxypropylcellulose unter Rühren gelöst und anschließend werden in dieser Lösung die Wirkstoffe und Talkum unter Rühren dispergiert.

In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 100 Gewichtsteile Kernmaterial bei einer Zulufttemperatur von 20° bis 30° C mit der wirkstoffhaltigen Dispersion im  
30 Unterbettsprühverfahren besprüht. Die wirkstoffhaltigen Pellets werden anschließend im Umlufttrockenschrank bei 35°C über 8 Stunden nachgetrocknet.

Zur Entfernung von Agglomeraten werden die wirkstoffhaltigen Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.25 mm gesiebt. Die Gutfraktion (Korngröße < 1.25 mm) wird weiterverarbeitet.

Der Aufbau der Wirkstoffschicht erfolgt generell in immer gleicher Weise, wobei aber  
5 Wirkstoffart und Menge, Bindemittelart und Menge, Talkummenge und Wasser, Isopropanol bzw. Ethanolmenge variiert werden.

#### **Beispiel 4d**

##### 10 Herstellung einer Wirkstoffauftragung mit 400 Gewichtsteilen CGRP-Antagonist und 70 mg Sumatriptan

Zusammensetzung:

	Kernmaterial	100 Gewichtsteile
15	Hydroxypropylcellulose	62 Gewichtsteile
	Talkum	24 Gewichtsteile
	CGRP-Antagonist	400 Gewichtsteile
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70 Gewichtsteile

20 In 250 Gewichtsteilen 2-Propanol wird Hydroxypropylcellulose unter Rühren gelöst und anschließend werden in dieser Lösung die Wirkstoffe und Talkum unter Rühren dispergiert.

In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 100 Gewichtsteile Kernmaterial bei einer Zulufttemperatur von 20° bis 30° C mit der wirkstoffhaltigen Dispersion im  
25 Unterbettsprühverfahren besprüht. Die wirkstoffhaltigen Pellets werden anschließend im Umlufttrockenschrank bei 35°C über 8 Stunden nachgetrocknet.

Zur Entfernung von Agglomeraten werden die wirkstoffhaltigen Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.25 mm gesiebt. Die Gutfraktion (Korngröße  
30 < 1.25 mm) wird weiterverarbeitet.

Der Aufbau der Wirkstoffschicht erfolgt generell in immer gleicher Weise, wobei aber Wirkstoffart und Menge, Bindemittelart und Menge, Talkummenge und Wasser, Isopropanol bzw. Ethanolmenge variiert werden.

Die jeweiligen Zusammensetzungen variieren für jede Wirkstoffkombination und werden im folgenden in Tabellenform dargestellt.

Die Beispiele enthalten 10 bis 600 Gewichtsteile CGRP-Antagonist entweder als aktive Form oder in Form eines physiologisch verträglichen Salzes, die übrige

5 Zusammensetzung ist in der folgenden Tabelle enthalten.

**Tabelle zu Beispiel 4b-d**

Bsp.	A Nr.	Gwt.	B Nr.	Gwt.	Gwt. Povidon	Gwt. HPC	Gwt. Pellets	Gwt. Talkum	Gwt. Iso-propanol	Gwt. Ethanol	Gwt. Wasser
4.1	21	180	30a	24.2	28.6	0.0	143.2	31.5	1890	0	0
4.2	2a	220	41a	2.5	24.3	0.0	121.5	26.7	1600	0	1600
4.3	7	150	32a	2.8	24.4	0.0	121.8	26.8	0	1610	0
4.4	16	200	53a	14.5	0.0	26.7	133.5	29.4	0	0	1760
4.5	5a	260	64	2.5	0.0	24.3	121.5	26.7	0	1600	0
4.6	4	20	24	5.0	0.0	24.8	124.0	27.3	0	1640	0
4.7	1a	50	35	10.0	25.8	0.0	129.0	28.4	1700	0	0
4.8	2	390	45	80.0	39.8	0.0	199.0	43.8	2630	0	0
4.9	6a	10	26	100.0	0.0	43.8	219.0	48.2	0	2890	0
4.10	6	360	29	25.0	28.8	0.0	144.0	31.7	1900	0	0
4.11	12	120	69	50.0	33.8	0.0	169.0	37.2	2230	0	0
4.12	4a	30	70	100.0	0.0	43.8	219.0	48.2	0	0	2890
4.13	21	50	64	200.0	0.0	63.8	319.0	70.2	4210	0	0
4.14	6	240	25	25.0	0.0	28.8	144.0	31.7	1900	0	0
4.15	17	340	25	50.0	0.0	33.8	169.0	37.2	2230	0	0
4.16	4	340	30	15.0	0.0	26.8	134.0	29.5	0	1800	0
4.17	14	110	31	250.0	0.0	73.8	369.0	81.2	0	0	4950
4.18	7a	320	36	75.0	38.8	0.0	194.0	42.7	2600	0	0
4.19	4	160	36	150.0	53.8	0.0	269.0	59.2	3610	0	0
4.20	4a	600	37	80.0	0.0	39.8	199.0	43.8	0	0	2670
4.21	3	350	41	20.0	0.0	27.8	139.0	30.6	1870	0	0
4.22	22	170	41	80.0	0.0	39.8	199.0	43.8	2670	0	0
4.23	1a	30	44	12.7	0.0	26.3	131.7	29.0	0	0	1770
4.24	5	260	46a	25.0	28.8	0.0	144.0	31.7	0	0	1930
4.25	14	190	48a	5.9	25.0	0.0	124.9	27.5	0	1680	0
4.26	3	240	50	60.0	35.8	0.0	179.0	39.4	0	2400	0
4.27	3a	200	50	120.0	47.8	0.0	239.0	52.6	0	3210	0
4.28	14	400	51	25.0	0.0	28.8	144.0	31.7	0	0	1930

0 \*Gwt.= Gewichtsteile; HPC= Hydroxypropylcellulose

Die Beispiele 4.17, 4.18, 4.22 und 4.23 enthalten bedingt durch die Eigenschaften der Wirkstoffe basische Starterpellets anstelle der neutralen Starterpellets.

**Beispiel 4e****Isolierung der wirkstoffhaltigen Pellets**

5

Zusammensetzung:

Wirkstoffhaltige Pellets	23 Gewichtsteile
Gummi arabicum	1 Gewichtsteil
Talkum	2 Gewichtsteile

10

In einer Mischung aus 6.7 Gewichtsteilen Ethanol 96% und 13.5 Gewichtsteilen gereinigtem Wasser wird unter Rühren 1 Gewichtsanteil Gummi arabicum gelöst. Anschließend werden in der Lösung unter Rühren 2 Gewichtsanteile Talkum dispergiert.

15

In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 23 Gewichtsteile wirkstoffhaltige Pellets bei einer Zulufttemperatur von 35° bis 40° C mit der Gummi arabicum - Talkum - Dispersion im Unterbettsprühverfahren besprüht.

Das isolierte Kernmaterial wird anschließend im Umlufttrockenschrank bei 40° C über 8 Stunden nachgetrocknet.

20

Zur Entfernung von Agglomeraten werden die getrockneten wirkstoffhaltigen Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.5 mm gesiebt. Die Gutfraktion (Korngröße < 1.5 mm) wird weiterverarbeitet.

**Beispiel 4f**

25

**Retardierung der wirkstoffhaltigen Pellets**

Zusammensetzung:

Wirkstoffhaltige Pellets	30	Gewichtsteile
Eudragit S 100	4	Gewichtsteile
Eudragit RS 100	2	Gewichtsteile
Triaethylcitrat	1.25	Gewichtsteile
Hydroxypropylcellulose	0.61	Gewichtsteile

30

Talkum

0.25 Gewichtsteile

In 112 Gewichtsteilen Ethanol 96% werden unter Rühren 4 Gewichtsanteile Eudragit S100, 2 Gewichtsanteile Eudragit RS100, 1.25 Gewichtsanteile Triethylcitrat und 0.61 Gewichtsanteile Hydroxypropylcellulose gelöst. Anschließend werden in der Lösung unter Rühren 0.25 Gewichtsanteile Talkum dispergiert.

In einer Wirbelschichtprozessanlage werden 30 Gewichtsteile wirkstoffhaltige Pellets bei einer Zulufttemperatur von 35° bis 40° C mit der Retard-Dispersion im Unterbettsprühverfahren besprüht.

Das isolierte Kernmaterial wird anschließend im Umlufttrockenschrank bei 40° C über 8 Stunden nachgetrocknet.

Zur Entfernung von Agglomeraten werden die getrockneten retardierten Pellets mit einem Sieb mit der nominalen Maschenweite 1.5 mm gesiebt. Die Gutfraktion (Korngröße < 1.5 mm) wird weiterverarbeitet.

Eine Übersicht über verschiedene Retardlacke ist in Tabelle 4f enthalten

**Tabelle 4f: Die Angaben entsprechen Gewichtsteilen**

Beispiel	4.29	4.30	4.31	4.32
Wirkstoffpellets	30	30	30	30
Äthylcellulose	4	6		
Polyäthylenglykol	0.5	0.4		
Eudragit S100			3	5
Eudragit RS100			3	1
Triäthylcitrat			1.25	1.25
Hydroxypropylcellulose			0.61	0.61
Talkum	1.2	1.0	0.25	0.25

### **Extrudate**

Die erfindungsgemäßen Arzneistoffkombinationen können auch in Form von Extrudaten hergestellt werden, die nach Schneiden/Spheronisieren direkt in Kapseln abgefüllt oder nach Mahlen zu Tabletten verarbeitet werden. Hierbei können beide Wirkstoffe gemeinsam extrudiert werden, oder es werden separate Extrudate für jeden Wirkstoff hergestellt, die dann in den gewünschten Dosierungen in einer Kapsel gemischt werden. Kombination unterschiedlicher Extrudate ist insbesondere

dann vorteilhaft, wenn die Wirkstoffe in verschiedenen Dosierungen verabreicht werden müssen um die optimale Wirkung am Patient zu erreichen: Wird Wirkstoff A in zwei, Wirkstoff B in drei Dosierungen verabreicht, so ergeben sich sechs fixe Arzneimittelkombinationen, die bei Tabletten sechs verschiedene Entwicklungen  
5 notwendig machen, bei Extrudaten müssen nur verschiedene Extrudatenmengen gemischt und in Kapseln abgefüllt werden.

Die Herstellung erfolgt in folgenden Schritten:

1. Extrusion

10 2a. Schneiden/Spheronisieren

2b. Mahlen und anschließendes Verarbeiten zu Tabletten

### **Beispiel 5a**

#### 15 Herstellung von Feuchtextrudaten

Zusammensetzung:

	Povidon K25	6	Gewichtsteile
	Mikrokristalline Cellulose	40	Gewichtsteile
20	CGRP-Antagonist	100	Gewichtsteile
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70	Gewichtsteile

100 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 70 Gewichtsteile Sumatriptanhydrogensuccinat, 40 Gewichtsteile Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) und 6 Gewichtsteile  
25 Povidon (Kollidon K25) werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Dann wird die Pulvermischung zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Wasserdosierung wird automatisch so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion  
30 erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser. Das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM gerundet wird.

Die Pellets werden bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner getrocknet.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Sieb-  
böden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils  
geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in  
den weiteren Prozessen verwendet.

### **Beispiel 5b**

#### **Herstellung von Feuchtextrudaten**

Zusammensetzung:

	Povidon K25	4	Gewichtsteile
15	Mikrokristalline Cellulose	30	Gewichtsteile
	CGRP-Antagonist	10	Gewichtsteile
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70	Gewichtsteile

10 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 70 Gewichtsteile Sumatriptanhydrogensuccinat,  
30 Gewichtsteile Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) und 4 Gewichtsteile  
Povidon (Kollidon K25) werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt.  
Dann wird die Pulvermischung zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe  
zugegeben wird mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h, in einen Doppel-  
schnecken-Extruder eingebracht. Die Wasserdosierung wird automatisch so gere-  
gelt, dass im Extruder ein Söldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion  
erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.

Das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei  
ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM gerundet wird.

Die Pellets werden bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner  
getrocknet.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Sieb-  
böden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils

geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in den weiteren Prozessen verwendet.

### **Beispiel 5c**

5

#### Herstellung von Feuchtextrudaten

Zusammensetzung:

	Povidon K25	15 Gewichtsteile
10	Mikrokristalline Cellulose	110 Gewichtsteile
	CGRP-Antagonist	400 Gewichtsteile
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70 Gewichtsteile

400 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 70 Gewichtsteile Sumatriptanhydrogensuccinat, 110 Gewichtsteile Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) und 15 Gewichtsteile Povidon (Kollidon K25) werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Dann wird die Pulvermischung zusammen mit Wasser, das mit einer Dosierpumpe zugegeben wird mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h, in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Wasserdosierung wird automatisch so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.

Das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM gerundet wird.

Die Pellets werden bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner getrocknet.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in den weiteren Prozessen verwendet.

Dieses Herstellungsverfahren ist die Grundlage weiterer Kombinationsbeispiele, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

**Tabelle zu Beispiel 5a-c**

Bsp.	Subst.A Nr.	*Gwt. Subst. A	Subst. B1 Nr.	*Gwt. Subst. B1	Subst. B2 Nr.	*Gwt. Subst. B2	*Gwt. mikrokrist. Cellulose	*Gwt. Povidon
10.1	6	20	44	10			6.5	1.0
10.2	11a	370	45a	25	23	5	80.5	12.1
10.3	4a	160	60	20			36.8	5.5
10.4	6a	110	71	2.5			22.5	3.4
10.5	15	110	51	50			32.0	4.8
10.6	6	370	40	20	25	25	83.8	12.6
10.7	5	250	28	50			64.0	9.6
10.8	2a	370	39	50	44a	10	86.5	13.0
10.9	7	390	57	22	27	10	85.0	12.8
10.10	17	40	54	200			48.0	7.2
10.11	22	200	40	10			42.0	6.3
10.12	2	30	30	7.5			7.5	1.1
10.13	1	380	41	20			80.0	12.0
10.14	15a	360	41	20	32	2.5	76.6	11.5
10.15	1	250	45a	25			55.0	8.3
10.16	3	160	57	22			37.0	5.6
10.17	14	10	37	80			18.0	2.7
10.18	6	380	58	60	27	10	90.0	13.5
10.19	16	160	27	60			44.0	6.6
10.20	3	260	29	50			62.0	9.3

\*GWT.= Gewichtsteile

5

**Beispiel 6a****Herstellung von Schmelzextrudaten**

10 Zusammensetzung:

Povidon K25	6	Gewichtsteile
Poloxamer	40	Gewichtsteile
CGRP-Antagonist	100	Gewichtsteile
Sumatriptanhydrogensuccinat	70	Gewichtsteile

15

100 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 70 Gewichtsteile Sumatriptanhydrogensuccinat, 40 Gewichtsteile Poloxamer und 6 Gewichtsteile Povidon K25 werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Daraufhin wird die Pulvermischung mit

einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Temperatur wird so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.

- 5 Die austretenden Extrusionsstränge werden mit einem Kopfabschlag geschnitten, das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM bei ca. 40°C gerundet wird.

Trocknung der Pellets bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner.

- 10 Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Siebböden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in den weiteren Prozessen verwendet.

#### 15 **Beispiel 6b**

##### Herstellung von Schmelzextrudaten

Zusammensetzung:

20	Povidon K25	2	Gewichtsteile
	Poloxamer	30	Gewichtsteile
	CGRP-Antagonist	10	Gewichtsteile
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70	Gewichtsteile

- 25 10 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 70 Gewichtsteile Sumatriptanhydrogensuccinat, 30 Gewichtsteile Poloxamer und 2 Gewichtsteile Povidon K25 werden in einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Daraufhin wird die Pulvermischung mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h in einen Doppelschnecken-Extruder eingebracht. Die Temperatur wird so geregelt, dass im Extruder ein Solldrehmoment von
- 30 ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsenplatte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.

Die austretenden Extrusionsstränge werden mit einem Kopfabschlag geschnitten, das Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca. 3 Minuten mit ca. 850 RPM bei ca. 40°C gerundet wird.

Trocknung der Pellets bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner.

Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Sieb-  
böden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils  
5 geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in  
den weiteren Prozessen verwendet.

### **Beispiel 6c**

#### 10 Herstellung von Schmelzextrudaten

Zusammensetzung:

	Povidon K25	18 Gewichtsteile
	Poloxamer	132 Gewichtsteile
15	CGRP-Antagonist	400 Gewichtsteile
	Sumatriptanhydrogensuccinat	70 Gewichtsteile

400 Gewichtsteile CGRP-Antagonist, 70 Gewichtsteile Sumatriptanhydrogensuccinat,  
132 Gewichtsteile Poloxamer und 18 Gewichtsteile Povidon K25 werden in  
20 einem Rhönradmischer 15 Minuten lang gemischt. Daraufhin wird die Pulver-  
mischung mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 kg/h in einen Doppelschnecken-  
Extruder eingebracht. Die Temperatur wird so geregelt, dass im Extruder ein  
Solldrehmoment von ca. 19% erzeugt wird. Die Extrusion erfolgt über eine Düsen-  
platte mit Bohrungen von 0.8 mm Durchmesser.

25 Die austretenden Extrusionstränge werden mit einem Kopfabschlag geschnitten, das  
Ausrunden der Extrusionsstränge zu Pellets erfolgt in einem Spheronizer, wobei ca.  
3 Minuten mit ca. 850 RPM bei ca. 40°C gerundet wird.

Trocknung der Pellets bei 80°C ca. 1.5 Stunden in einem Wirbelschichttrockner.

30 Das Kernmaterial wird über eine Taumelsiebmaschine mit unterschiedlichen Sieb-  
böden mit nominalen Maschenweiten von 0.71 bis 1.25 mm fraktioniert. Die jeweils  
geeigneten Gutfraktionen zwischen 0.71 und 0.90 bzw. 0.90 und 1.12 mm werden in  
den weiteren Prozessen verwendet.

Die jeweiligen Zusammensetzungen variieren für jede Wirkstoffkombination und werden im folgenden in Tabellenform dargestellt. Sämtliche Beispiele enthalten 10 bis 400 mg CGRP-Antagonist .

5 **Tabelle zu Beispiel 6a-c**

Beisp.	Subst. A Nr.	Gwt. Subst A	Subst. B1 Nr.	Gwt. Subst. B1	Subst. B2 Nr.	Gwt. Subst. B2	Gwt. Povidon	Gwt. Poloxamer
6.1	7a	140	58	60			3.0	50.8
6.2	7	200	57	22.1			3.4	57.1
6.3	12a	330	53	25			5.4	90.7
6.4	3a	160	30	15			2.6	44.4
6.5	16a	10	8a	50	45	25	1.6	26.6
6.6	2	230	24	2.5			3.5	59.0
6.7	6	140	39	12.5			2.3	38.7
6.8	5a	70	50	60			2.0	33.0
6.9	1a	390	44a	10	12a	2.78	6.1	102.9
6.10	13	330	43a	10			5.1	86.4
6.11	16	380	24	2.5	58	60	6.6	112.3
6.12	3	360	41	40			6.0	101.5
6.13	15	270	46a	25			4.4	74.9
6.14	5	400	56	60			6.9	116.7
6.15	21	280	36	75			5.3	90.1
6.16	4a	230	41	40	18	25	4.4	74.9
6.17	4	120	58	60	30	15	2.9	49.5
6.18	5	150	48	5			2.3	39.6
6.19	17	180	26	100			4.2	71.1
6.20	4	30	52	150			0.5	7.7
6.21	1a	190	43	10			3.1	51.9
6.22	3	390	8a	50			6.9	116.7
6.23	4	210	30	15	54	200	6.4	107.8
6.24	3	290	25	40			5.0	83.7
6.25	12	60	44a	10			1.1	18.5

\*GWT.= Gewichtsteile

**Beispiel 7****Weiterverarbeitung zu Tabletten**

Die Extrudate werden in einer geeigneten Mühle gemahlen, das entstehende  
5 Granulat wird mit üblichen Tablettierhilfsstoffen analog Beispiel 1 zu Tabletten weiterverarbeitet.

**Pulverinhalativum**

10 **Herstellung sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel der Wirkstoffe zur Herstellung eines Pulverinhalativums**

Die Wirkstoffe werden zur Herstellung einer Wirkstofflösung von 4 Gew.-%  
entsprechend in einem Ethanol/Wasser (4:1)-Gemisch gelöst und die Wirkstofflösung  
so versprüht, dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Kennwert X50  
15 (Medianwert = Teilchengröße/Tropfengröße, unterhalb derer 50% der Teilchen-  
menge liegt bezüglich der Volumenverteilung der einzelnen Teilchen/Tropfen) im  
Bereich von 1.5 bis 8  $\mu\text{m}$  und Q(5.8) (Entspricht der Teilchenmenge, die bezogen auf  
die Volumenverteilung der Tröpfchen unterhalb von 5.8  $\mu\text{m}$  liegt) zwischen 30 und  
100% erzielt wird. Der so erhaltene Sprühnebel wird mit Hilfe eines Trocknungs-  
20 gases mit einer Eingangstemperatur zwischen 130°C und 200°C und einer  
Ausgangstemperatur von 40°C bis 120°C getrocknet Dabei beträgt der Volumen-  
strom des Sprühgases 1 Nm<sup>3</sup>/h bis 15 Nm<sup>3</sup>/h und der Volumenstrom des Trock-  
nungsgases 15 Nm<sup>3</sup>/h bis 150 Nm<sup>3</sup>/h. Der getrocknete Feststoffanteil wird mittels  
Massekraftabscheider und/oder Filtereinheit gesammelt.

25

**Beispiel 8**

**Kapseln für die Pulverinhalation mit 0.5 mg CGRP-Antagonist und 0.35 mg Sumatriptan**

30

Zusammensetzung:

1 Kapsel für die Pulverinhalation enthält:

CGRP-Antagonist	0.5 mg
Sumatriptan	0.35 mg

Lactose 20 mg  
Hartgelatine kapseln 50 mg

#### Herstellungsverfahren:

- 5 Die Wirkstoffe werden als sphärisch nanostrukturierte Wirkstoffpartikel hergestellt und homogen mit Lactose gemischt. Das Gemisch wird in Hartgelatine kapseln gepackt.

10 Die jeweiligen Zusammensetzungen variieren für jede Wirkstoffkombination und werden im folgenden in Tabellenform dargestellt.

Die Beispiele enthalten 0.1 bis 45 mg CGRP-Antagonist, die übrige Zusammensetzung ist in der folgenden Tabelle enthalten.

#### **Tabelle zu Beispiel 8**

15

Beispiel Nr.	Substanz A Nr.	mg	Substanz B Nr.	mg	mg Lactose
8.1	4	0.70	29	0.12	49.00
8.2	12	5.00	30	1.21	42.80
8.3	21	45.00	41	1.13	5.30
8.4	6	4.00	32	0.11	45.10
8.5	16	3.00	23	0.22	46.20
8.6	1	3.00	24	0.15	46.30
8.7	3	6.00	65	0.60	42.30
8.8	1	30.00	67	9.00	5.30
8.9	3	7.00	58	1.75	39.90
8.10	1	5.00	29	1.25	42.80
8.11	15	20.00	25	5.00	21.20
8.12	5	30.00	27	3.00	11.30
8.13	16	45.00	28	3.60	2.90
8.14	2	10.00	30	0.75	37.40
8.15	22	16.00	34	1.60	29.40
8.16	5	20.00	39	2.50	23.70
8.17	16	10.00	41	2.00	36.10
8.18	2	40.00	42	1.60	0.80
8.19	4	30.00	43a	3.16	11.10
8.20	14	5.00	44	0.64	43.40
8.21	6	10.00	45	2.50	35.60
8.22	13	5.00	46a	1.25	42.80
8.23	4	30.00	48	1.77	12.50
8.24	4	25.00	51	6.25	14.00

**Beispiel 9**

Injektionslösung mit 0.5 mg CGRP-Antagonist und 0.35 mg Sumatriptan

5

Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist 0.5 mg

Sumatriptan 35 mg

physiologische Kochsalzlösung

10

Die Wirkstoffe werden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Die jeweiligen Zusammensetzungen variieren für jede Wirkstoffkombination und werden im folgenden in Tabellenform dargestellt.

15 Die Beispiele enthalten 0.2 bis 30 mg CGRP-Antagonist, die übrige Zusammensetzung ist in der folgenden Tabelle enthalten.

**Tabelle zu Beispiel 9**

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg	Substanz B Nr.	mg
9.1	15	0.20	28	5.00
9.2	4a	14.30	30	2.00
9.3	6	4.40	67	2.00
9.4	16a	10.30	58	2.50
9.5	6	1.80	27	6.00
9.6	3	1.30	39	5.00
9.7	2a	4.40	39	5.00
9.8	12	9.40	30	7.50
9.9	4	2.60	37	8.00
9.10	22	8.20	40	1.00
9.11	1	4.30	41	2.00
9.12	5a	25.50	41	2.00
9.13	6	14.20	44	1.00
9.14	21	13.40	45a	2.50
9.15	1a	5.40	45a	2.50
9.16	15	6.90	51	5.00
9.17	7	7.70	54	10.00
9.18	3	30.00	57	2.00
9.19	7	8.30	57	2.00

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg	Substanz B Nr.	mg
9.20	16	13.10	58	6.00

**Beispiel 10**5 Suppositorien mit 200 mg CGRP-Antagonist und 50 mg Sumatriptan

Zusammensetzung:

CGRP-Antagonist 200 mg

Sumatriptanhydrogensuccinat 70 mg (entspricht 50 mg Sumatriptan)

10 Hartwachs ad 2 g

Herstellung:

Das Hartwachs wird geschmolzen und die Wirkstoffe in der Masse suspendiert.  
Anschließend wird die Masse in geeignete Zäpfchenformen ausgegossen.

15

Die jeweiligen Zusammensetzungen variieren für jede Wirkstoffkombination und werden im folgenden in Tabellenform dargestellt.

Die Beispiele enthalten 50 bis 600 mg CGRP-Antagonist.

20 **Tabelle zu Beispiel 10**

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg	Substanz B Nr.	mg
1.1	13	250	28	100
1.2	6a	150	28	100
1.3	1a	460	43a	20
1.4	22	540	34	5
1.5	6	320	35	5
1.6	13	180	45	80
1.7	7	150	56	200
1.8	3a	480	30	30
1.9	4	600	30	30
1.10	5	180	48	10
1.11	11	520	36	150
1.12	6	540	39	25
1.13	3	110	41	80
1.14	4a	560	41	80

Beispiel	CGRP-Antagonist Nr.	mg	Substanz B Nr.	mg
1.15	3	50	43a	20
1.16	12	320	44a	20
1.17	1a	440	44a	20
1.18	5	590	46a	50

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Indikationen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Kopfschmerzen, Migräne und Cluster headache besteht, wobei das Verfahren die gemeinsame Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines CGRP-Antagonisten (A), der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*[(R)*-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-amid,

(2) [1'-*[(R)*-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-essigsäure,

(3) 3-{1-*[(R)*-1-(4-Amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[1,4']bipiperidinyl-1'-yl-2-oxo-ethyl-carbamoyl]-piperidin-4-yl}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-7-carbonsäure,

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*(R)*-1-(7-methyl-1*H*-benztriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(5) *(S)*-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-*(R)*-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,

- (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 5 (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,
- (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-  
10 1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,
- (10) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-  
15 ethylester,
- (11) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 20 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 25 (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
30 {{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (15) (S)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 5 (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 10 (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 15 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 20 (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-  
yl]-2-oxo-ethylester,
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-  
ethylester,
- 25 (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(R)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-  
1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 30 (22) (S)-1-1,4'-Bipiperidiny-1'-yl-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-  
(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren physiologisch verträglichen Salze und den Hydraten der Salze und einer therapeutisch wirksamen Menge eines oder zwei anderen aktiven Arzneistoffen (B) gegen Migräne an eine Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, umfasst.

- 5 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff (B) ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Angiotensin-II-Antagonisten,  $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, AMPA-Antagonisten, Antidepressiva, Antiemetika, Antikonvulsiva, Antimuscarinika,  $\beta$ -Blockern, Calciumantagonisten, Corticosteroiden, Ergot-Alkaloiden, Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten, schwachen  
10 Analgetika, Neurokinin-Antagonisten, Neuroleptika, nicht-steroidalen Antiphlogistika, NO-Synthase-Hemmern, Prokinetika und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern besteht.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff (B)  
15 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ergot-Alkaloiden und 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten besteht.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Ergot-Alkaloid um Ergotamin oder Dihydroergotamin oder ein physiologisch ver-  
20 trágliches Salz davon handelt und dass es sich bei dem 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten um Almotriptan, Avitriptan, Donitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan oder Zolmitriptan oder die physiologisch verträgliche Salz davon handelt.
- 25 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Arzneistoff (B) um Sumatriptan, Zolmitriptan oder Dihydroergotamin oder ein physiologisch verträgliche Salz davon handelt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der ausgewählte  
30 CGRP-Antagonist (A), ein physiologisch verträgliche Salz davon oder ein Hydrat des Salzes auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.1 bis 20 mg/kg Körpergewicht oder auf nasalem oder inhalativem Weg in einer Dosierung von 0.1

bis 10 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich verabreicht wird und

Sumatriptan oder ein physiologisch verträgliches Salz davon auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.03 bis 1.43 mg/kg Körpergewicht einmal, zweimal oder dreimal täglich oder

auf intravenösem oder subkutanem Weg in einer Dosierung von 0.002 bis 0.09 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf rektalem Weg in einer Dosierung von 0.007 bis 0.36 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich oder

auf nasalem Weg in einer Dosierung von 0.006 bis 0.29 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht wird oder

Zolmitriptan oder ein physiologisch verträgliches Salz davon auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.0007 bis 0.036 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht wird oder

Dihydroergotamin oder ein physiologisch verträgliches Salz davon auf oralem Weg in einer Dosierung von 0.001 bis 0.07 mg/kg Körpergewicht einmal oder zweimal täglich verabreicht wird.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff (B) aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern besteht.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer um Citalopram, Duloxetine, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon oder die physiologisch verträglichen Salze davon handelt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Arzneistoff (B) um Duloxetine oder ein physiologisch verträgliches Salz davon handelt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Behandlung oder Prävention von  
5 Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes und eines Arzneistoffs (B) gegen Migräne, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Sumatriptan, Zolmitriptan und Dihydroergotamin und einem physiologisch verträglichen Salz davon besteht, als  
10 kombinierte Zubereitung für die gleichzeitige oder zeitlich aufeinander folgende Verabreichung.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, umfassend eine einzelne Dosierungseinheit von 0.1 bis 1500 mg eines ausgewählten CGRP-  
15 Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes und

eine einzelne Dosierungseinheit von 1 bis 100 mg Sumatriptan oder

20 eine einzelne Dosierungseinheit von 0.1 bis 2.5 mg Zolmitriptan oder

eine einzelne Dosierungseinheit von 0.1 bis 5 mg Dihydroergotamin.

12. Kit von Teilen für die Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne  
25 oder Cluster headache, wobei das Kit umfasst:

(a) eine erste Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine therapeutisch wirksame Menge eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon  
30 oder eines Hydrats des Salzes und ein oder mehrere physiologisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Trägerstoffe; und

- (b) eine zweite Umschließung enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend Sumatriptan, Zolmitriptan oder Dihydroergotamin oder ein physiologisch verträgliches Salz davon und ein oder mehrere physiologisch verträgliche Verdünnungsmittel und/oder Trägerstoffe.

5

13. Kit von Teilen nach Anspruch 12, wobei das Kit Sumatriptan oder ein physiologisch verträgliches Salz davon in der zweiten Umschließung umfasst.

14. Verwendung eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes in Kombination mit einem oder zwei anderen aktiven Arzneistoffen (B) gegen Migräne für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster headache.

15. Verwendung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der CGRP-Antagonist (A) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

(1) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-((*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-ethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl)-amid,

20

(2) [1'-((*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäure,

25

(3) 3-{1-[(*R*)-1-(4-Amino-3,5-dibrom-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethyl-carbamoyl]-piperidin-4-yl}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-7-carbonsäure,

(4) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(7-methyl-1*H*-benztriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

30

- (5) (*S*)-2-(3-Chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 5 (6) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethylester,
- 10 (7) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 15 (8) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(6-amino-5-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,
- 20 (9) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethylester,
- 25 (11) (*S*)-2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- 30 (12) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-{{(*R*)-1-(3,4-diethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (13) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 5 (14) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 10 (15) (*S*)-2-(4-Amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-  
1-yl]-butan-1,4-dion,
- (16) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
15 piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (17) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(*R*)-1-(4-amino-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-  
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 20 (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
{(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-methyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- 25 (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(*R*)-1-(3,5-dibrom-4-hydroxy-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-  
yl]-2-oxo-ethylester,
- 0 (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-  
ethylester,

(21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-  
(*R*)-1-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-  
1-yl]-2-oxo-ethylester,

5 (22) (*S*)-1-1,4'-Bipiperidiny-1'-yl-2-(3-chlor-4-hydroxy-5-trifluormethyl-benzyl)-4-[4-  
(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

deren physiologisch verträglichen Salze und den Hydraten der Salze.

10 16. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass der  
Arzneistoff (B) ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Angiotensin-II-Antagonisten,  
 $\alpha$ -Agonisten und  $\alpha$ -Antagonisten, 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten, AMPA-Antagonisten, Anti-  
depressiva, Antiemetika, Antikonvulsiva, Antimuscarinika,  $\beta$ -Blockern, Calciumanta-  
gonisten, Corticosteroiden, Ergot-Alkaloiden, Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten,  
15 schwachen Analgetika, Neurokinin-Antagonisten, Neuroleptika, nicht-steroidalen  
Antiphlogistika, NO-Synthase-Hemmern, Prokinetika und Serotonin-Wiederauf-  
nahme-Hemmern besteht.

20 17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff  
(B) aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten und Ergot-Alkaloiden  
besteht.

25 18. Verwendung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei  
dem Ergot-Alkaloid um Ergotamin oder Dihydroergotamin oder ein physiologisch ver-  
trägliches Salz davon handelt und dass es sich bei dem 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten um  
Almotriptan, Avitriptan, Donitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan,  
Sumatriptan oder Zolmitriptan oder ein physiologisch verträgliches Salz davon  
handelt.

30 19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei  
dem Arzneistoff (B) um Sumatriptan, Zolmitriptan oder Dihydroergotamin oder ein  
physiologisch verträgliches Salz davon handelt.

20. Verwendung eines ausgewählten CGRP-Antagonisten (A), eines physiologisch verträglichen Salzes davon oder eines Hydrats des Salzes für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Kits von Teilen nach einem der Ansprüche 10 bis 13.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/013964

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61K31/4545 A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &amp; CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6 May 2004 (2004-05-06)</p> <p>Seite 26, Verbindung (1) Seite 28, Verbindung (16) Seite 29, Verbindung (21) Seite 43, Verbindung (121) Seite 64, Verbindung (92) page 91, last paragraph - page 94, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2006

Date of mailing of the international search report

14/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rodriguez-Palmero, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/013964

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US; 19 March 1998 (1998-03-19),  RUDOLF, KLAUS ET AL: "Preparation of  modified amino acids and their use as  calcitonin gene-related peptide  antagonists in pharmaceutical  compositions"  XP002369875  retrieved from STN  Database accession no. 1998:197358  Verbindung mit rn 205066-40-6  &amp; WO 98/11128 A1 (KARL THOMAE G.M.B.H.,  GERMANY) 19 March 1998 (1998-03-19)</p>	1-20
X	<p>EP 1 420 790 A (BOEHRINGER INGELHEIM  PHARMA GMBH &amp; CO.KG)  26 May 2004 (2004-05-26)  pages 6,7; table 1  Ansprüche</p>	1-20
P,X	<p>WO 2005/100343 A (BOEHRINGER INGELHEIM  INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM  PHARMA G) 27 October 2005 (2005-10-27)  page 66; example 6  page 44, paragraph 1  page 45, paragraph 1 - page 46, paragraph  1</p>	1-20
P,X	<p>WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM  INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM  PHARMA G) 6 October 2005 (2005-10-06)  Seite 76, Verbindung 144  Seite 78, Verbindungen 161 und 165  Seite 96, Verbindung 305  Seite 235, Verbindung 128i  Seite 236, Verbindung 134  page 159, line 10 - page 161, line 20</p>	1-20
P,X	<p>WO 2005/103037 A (BOEHRINGER INGELHEIM  INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM  PHARMA G) 3 November 2005 (2005-11-03)  Seite 143, Verbindung 14  page 162, line 8 - page 164, line 20</p>	1-20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/ISA/210****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 1-9 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013964

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037810	A	06-05-2004	AU 2003276156 A1	13-05-2004
			BR 0315665 A	30-08-2005
			CA 2503455 A1	06-05-2004
			CN 1708493 A	14-12-2005
			DE 10250080 A1	13-05-2004
			EP 1558600 A1	03-08-2005
WO 9811128	A1	19-03-1998	AT 266673 T	15-05-2004
			AU 721035 B2	22-06-2000
			AU 4119697 A	02-04-1998
			BG 64214 B1	31-05-2004
			BG 103250 A	31-05-2000
			BR 9712023 A	31-08-1999
			CA 2262818 A1	19-03-1998
			CN 1230196 A	29-09-1999
			CZ 9900823 A3	16-06-1999
			DK 927192 T3	13-09-2004
			EA 4037 B1	25-12-2003
			EE 9900115 A	15-10-1999
			EP 0927192 A1	07-07-1999
			ES 2221691 T3	01-01-2005
			HK 1021192 A1	30-04-2004
			HR 970481 A1	31-08-1998
			ID 21045 A	08-04-1999
			JP 3483893 B2	06-01-2004
			JP 2000505100 T	25-04-2000
			JP 2003300959 A	21-10-2003
			NO 991130 A	05-05-1999
			NZ 334543 A	23-06-2000
			PT 927192 T	30-09-2004
			SK 29799 A3	13-03-2000
			TR 9900537 T2	21-07-1999
			TW 477792 B	01-03-2002
			TW 498076 B	11-08-2002
			US 6344449 B1	05-02-2002
EP 1420790	A	26-05-2004	AT 304854 T	15-10-2005
			BR 0211970 A	21-09-2004
			CA 2454083 A1	27-02-2003
			CN 1543347 A	03-11-2004
			DE 10139410 A1	27-02-2003
			WO 03015787 A1	27-02-2003
			HR 20040150 A2	30-06-2004
			HU 0401484 A2	28-12-2004
			JP 2005503382 T	03-02-2005
			MX PA04001364 A	27-05-2004
			PL 365482 A1	10-01-2005
			ZA 200400313 A	01-11-2004
WO 2005100343	A	27-10-2005	DE 102004018795 A1	27-10-2005
WO 2005092880	A	06-10-2005	DE 102004015723 A1	20-10-2005
WO 2005103037	A	03-11-2005	DE 102004019492 A1	10-11-2005

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/013964

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A61K31/4545 A61P25/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &amp; CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6. Mai 2004 (2004-05-06)</p> <p>Seite 26, Verbindung (1) Seite 28, Verbindung (16) Seite 29, Verbindung (21) Seite 43, Verbindung (121) Seite 64, Verbindung (92) Seite 91, letzter Absatz – Seite 94, Absatz 1</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Februar 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/03/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rodriguez-Palmero, M

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013964

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CA 'Online!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US; 19. März 1998 (1998-03-19),  RUDOLF, KLAUS ET AL: "Preparation of  modified amino acids and their use as  calcitonin gene-related peptide  antagonists in pharmaceutical  compositions"  XP002369875  gefunden im STN  Database accession no. 1998:197358  Verbindung mit rn 205066-40-6  &amp; WO 98/11128 A1 (KARL THOMAE G.M.B.H.,  GERMANY) 19. März 1998 (1998-03-19)</p>	1-20
X	<p>EP 1 420 790 A (BOEHRINGER INGELHEIM  PHARMA GMBH &amp; CO.KG)  26. Mai 2004 (2004-05-26)  Seiten 6,7; Tabelle 1  Ansprüche</p>	1-20
P,X	<p>WO 2005/100343 A (BOEHRINGER INGELHEIM  INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM  PHARMA G) 27. Oktober 2005 (2005-10-27)  Seite 66; Beispiel 6  Seite 44, Absatz 1  Seite 45, Absatz 1 - Seite 46, Absatz 1</p>	1-20
P,X	<p>WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM  INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM  PHARMA G) 6. Oktober 2005 (2005-10-06)  Seite 76, Verbindung 144  Seite 78, Verbindungen 161 und 165  Seite 96, Verbindung 305  Seite 235, Verbindung 128i  Seite 236, Verbindung 134  Seite 159, Zeile 10 - Seite 161, Zeile 20</p>	1-20
P,X	<p>WO 2005/103037 A (BOEHRINGER INGELHEIM  INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM  PHARMA G) 3. November 2005 (2005-11-03)  Seite 143, Verbindung 14  Seite 162, Zeile 8 - Seite 164, Zeile 20</p>	1-20

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013964

### Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 1-9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

#### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/013964

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2004037810	A	06-05-2004	AU	2003276156 A1	13-05-2004
			BR	0315665 A	30-08-2005
			CA	2503455 A1	06-05-2004
			CN	1708493 A	14-12-2005
			DE	10250080 A1	13-05-2004
			EP	1558600 A1	03-08-2005
WO 9811128	A1	19-03-1998	AT	266673 T	15-05-2004
			AU	721035 B2	22-06-2000
			AU	4119697 A	02-04-1998
			BG	64214 B1	31-05-2004
			BG	103250 A	31-05-2000
			BR	9712023 A	31-08-1999
			CA	2262818 A1	19-03-1998
			CN	1230196 A	29-09-1999
			CZ	9900823 A3	16-06-1999
			DK	927192 T3	13-09-2004
			EA	4037 B1	25-12-2003
			EE	9900115 A	15-10-1999
			EP	0927192 A1	07-07-1999
			ES	2221691 T3	01-01-2005
			HK	1021192 A1	30-04-2004
			HR	970481 A1	31-08-1998
			ID	21045 A	08-04-1999
			JP	3483893 B2	06-01-2004
			JP	2000505100 T	25-04-2000
			JP	2003300959 A	21-10-2003
			NO	991130 A	05-05-1999
			NZ	334543 A	23-06-2000
			PT	927192 T	30-09-2004
			SK	29799 A3	13-03-2000
			TR	9900537 T2	21-07-1999
			TW	477792 B	01-03-2002
			TW	498076 B	11-08-2002
			US	6344449 B1	05-02-2002
EP 1420790	A	26-05-2004	AT	304854 T	15-10-2005
			BR	0211970 A	21-09-2004
			CA	2454083 A1	27-02-2003
			CN	1543347 A	03-11-2004
			DE	10139410 A1	27-02-2003
			WO	03015787 A1	27-02-2003
			HR	20040150 A2	30-06-2004
			HU	0401484 A2	28-12-2004
			JP	2005503382 T	03-02-2005
			MX	PA04001364 A	27-05-2004
			PL	365482 A1	10-01-2005
			ZA	200400313 A	01-11-2004
WO 2005100343	A	27-10-2005	DE	102004018795 A1	27-10-2005
WO 2005092880	A	06-10-2005	DE	102004015723 A1	20-10-2005
WO 2005103037	A	03-11-2005	DE	102004019492 A1	10-11-2005